

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование влияния экстракта MaquiBright® на снижение выраженности синдрома сухого глаза и зрительного утомления у людей



Shin-ichiro Yamashita, Naoko Suzuki, Kazuo Yamamoto, Shin-ichiro Iio, Takahiro Yamada

PII: S2225-4110(18)30869-1

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2018.11.001>

Ссылка: JTCME 311

Для публикации в: *Journal of Traditional and Complementary Medicine*
(«Журнал традиционной и комплементарной медицины»)

Получено: 8 мая 2018 г.

Пересмотрено: 16 ноября 2018 г.

Принято к публикации: 21 ноября 2018 г.

Для цитирования: Yamashita Si, Suzuki N, Yamamoto K, Iio Si, Yamada T, Effects of MaquiBright® on improving eye dryness and fatigue in humans: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Journal of Traditional and Complementary Medicine* (2018), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2018.11.001>.

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование влияния экстракта MaquiBright® на снижение выраженности синдрома сухого глаза и зрительного утомления у людей

Авторы:

Shin-ichiro Yamashita^{a*}, Naoko Suzuki^a, Kazuo Yamamoto^a, Shin-ichiro Iio^a, Takahiro Yamada^{b#}

Аффилированные учреждения:

^a «ОРТОМЕДИКО Инк.»

2Ф Сумитомо Фудосан Коракуэн Билд.,

1-4-1 Коисикава, район Бункё-ку (2F Sumitomo Fudosan Korakuen Bldg., 1-4-1 Koishikawa,

Bunkyo-ku), Токио, 112-0002, Япония

Shin-ichiro Yamashita, shin@orthomedico.jp;

Naoko Suzuki, nao@orthomedico.jp;

Kazuo Yamamoto, kazu@orthomedico.jp;

Shin-ichiro Iio, shinichiro@orthomedico.jp

^b Офтальмологическая клиника «Арио Нисиарай»

2Ф Арио Нисиарай,

1-20-1 Нисиарай Саке-мати, Адати-ку (2F Ario Nishiarai, 1-20-1 Nishiarai Sakae-machi,

Adachi-ku), Токио, 123-0843, Япония

Takahiro Yamada, dr_yamada@orthomedico.jp

*Автор, ответственный за переписку:

Shin-ichiro Yamashita, «ОРТОМЕДИКО Инк.»

2Ф Сумитомо Фудосан Коракуэн Билд.,

1-4-1 Коисикава, район Бункё-ку, Токио, 112-0002, Япония

Эл. почта: shin@orthomedico.jp

#Главный исследователь:

Доктор Takahiro Yamada

Конфликт интересов

Спонсоры исследования — компании «ОРИЗА ОИЛ энд ФЭТ КЕМИКАЛ КО., ЛТД.», «АНКЛАМ ЭКСТРАКТ ГМБХ» и «МАКИ НЬЮ ЛАЙФ С.А.» — поручили проведение исследования компании «ОРТОМЕДИКО Инк.». Shin-ichiro Yamashita, Naoko Suzuki, Kazuo Yamamoto и Shin-ichiro Iio являются сотрудниками компании «ОРТОМЕДИКО Инк.». Доктор Takahiro Yamada является главным исследователем и получил оплату за проведение исследования в медицинском учреждении.

Вклад авторов в написание рукописи

Shin-ichiro Yamashita — разработка дизайна исследования и подготовка первоначальной версии рукописи. Naoko Suzuki — анализ и интерпретация данных, помощь в подготовке рукописи. Другие авторы участвовали в сборе и интерпретации данных, а также в критическом рецензировании рукописи. Все авторы одобрили окончательный вариант рукописи и согласны нести ответственность за все аспекты работы, тем самым обеспечивая надлежащее проведение исследования и решение вопросов, касающихся точности или правильности сведений в любой части работы.

Источники финансирования

Для данного исследования не выделялись какие-либо гранты от финансирующих организаций в государственном, коммерческом или некоммерческом секторах.

Аннотация

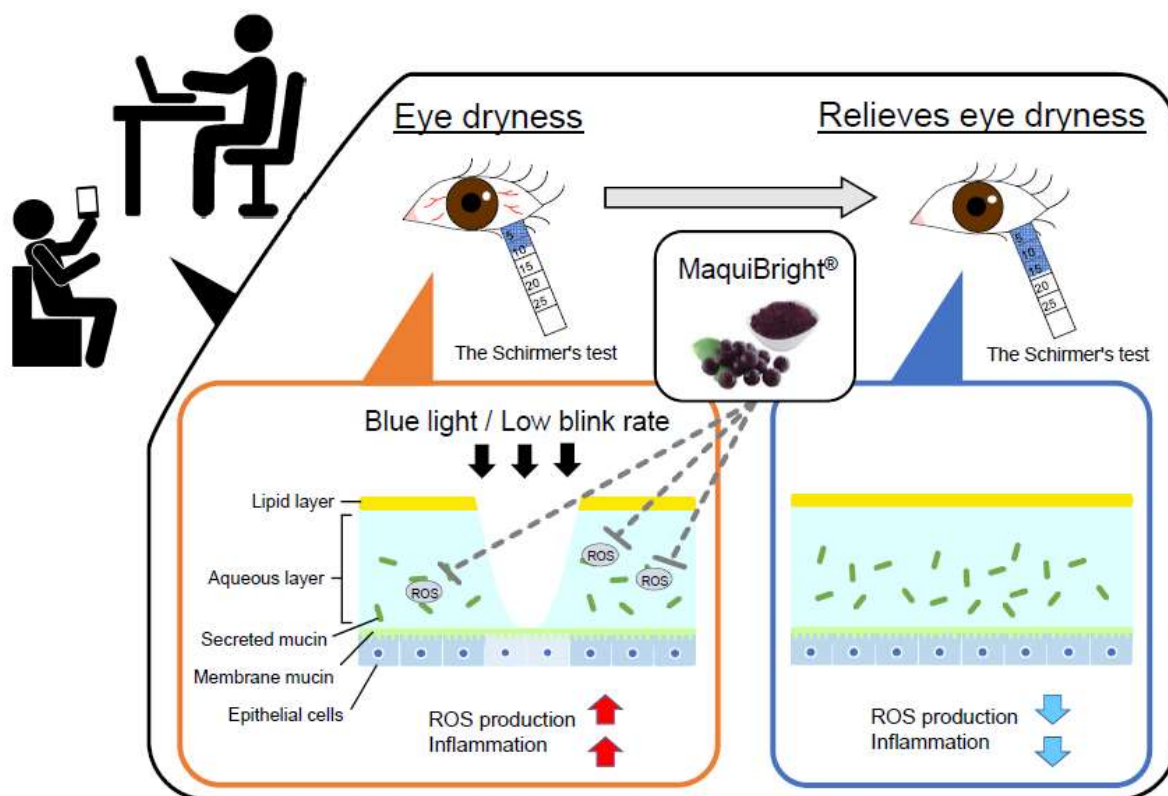
Целью данного исследования является изучение влияния экстракта MaquiBright[®], также известного как BrightSight[®], стандартизированный экстракт ягод аристотелии чилийской, на снижение сухости глаз и зрительного утомления у жителей Японии (возраст 30–60 лет), страдающих от сухости и утомляемости глаз и работающих с видеодисплеем (ВД) в течение 4 и более часов. В исследование было включено

74 участника, которых в равном количестве рандомизировали в две группы: группу приема экстракта MaquiBright® (МВ) или плацебо (П). Таким образом, каждый участник исследования ежедневно в течение 4 недель получал одну капсулу в соответствии с назначенным лечением (60 мг MaquiBright® или плацебо). Сухость и усталость глаз измеряли при помощи пробы Ширмера, измерения времени разрыва слезной пленки (пробы Норна), определения реакции зрачка и исследования частоты слияния мельканий перед началом приема препаратов и через 4 недели их применения. Кроме того, субъективные симптомы оценивались с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) и опросника для оценки влияния синдрома сухого глаза на качество жизни (DEQS). Группа МВ продемонстрировала статистически значимо более высокое среднее значение выработки слезной жидкости в обоих глазах (увеличение на $6,4 \pm 8,1$ мм, $p = 0,005$) в пробе Ширмера по сравнению с группой П (плацебо) до нагрузки ВД (в форме видеоигры) через 4 недели приема. При оценке по ВАШ после нагрузки ВД на глаз снижение субъективных симптомов зрительного утомления ($p = 0,047$) и «застывших» плеч ($p = 0,035$) было статистически значимо выше в группе МВ, чем в группе П, как и беспокоящих симптомов со стороны органа зрения ($p = 0,037$) по шкале DEQS. Нежелательных явлений не зарегистрировано.

Таким образом, употребление 60 мг экстракта MaquiBright® в сутки в течение 4 недель уменьшало сухость глаз и снижало зрительное утомление.

Ключевые слова: ягоды аристотелии чилийской; дельфинидин; проба Ширмера; опросник DEQS; выработка слезной жидкости.

Потенциальная модель основного механизма снижения сухости глаз



1. Введение

Синдром сухого глаза стал проблемой общественного здравоохранения, так как мы часто находимся в меняющихся условиях окружающей среды, например, в помещениях с кондиционерами или сухим воздухом^{1,2}. Несколько эпидемиологических исследований, проведенных с участием трудоустроенных жителей Японии³⁻⁵, показали, что при увеличении времени работы с видеодисплеем (ВД¹) за счет использования компьютера, мобильного телефона и других устройств с экраном повышался риск развития синдрома сухого глаза. По имеющимся данным, синдром сухого глаза, развивающийся из-за работы с ВД, отрицательно влияет на функции глаз, вызывая их сухость, усталость и нечеткость зрения, влияя на качество жизни (КЖ²)⁶⁻¹². Возникновение сухости глаз объясняется воспалением из-за повышенного содержания активных форм кислорода (АФК³) в клетках эпителия роговицы. Повреждение этих клеток снижает стабильность слоя слезной пленки^{13,14}. Это означает, что антиоксиданты могут уменьшить симптомы сухости глаз.

¹ ВД	видеодисплей
² КЖ	качество жизни
³ АФК	активные формы кислорода
⁴ СО	стандартное отклонение
⁵ Группа МВ	группа участников, принимавших экстракт MaquiBright®
⁶ Группа П	группа участников, принимавших плацебо
⁷ Проба Норна	исследование времени разрыва слезной пленки
⁸ ВАШ	визуально-аналоговая шкала
⁹ DEQS	опросник для оценки влияния синдрома сухого глаза на качество жизни
¹⁰ ИМТ	индекс массы тела

Ягоды аристотелии чилийской (*Aristotelia chilensis*), произрастающие в Чили в регионе Патагония, богаты антоцианами и с древних времен использовались как народное средство для лечения воспаления^{15,16}. В основном в ягодах аристотелии чилийской содержатся антоцианы, производные от дельфинидинов, обладающие выраженной антиоксидантной активностью. Так, особым веществом, содержащимся в ягодах этого растения, является дельфинидин-3,5-диглюкозид¹⁷. Препарат MaquiBright[®], также известный под торговым названием BrightSight[®], представляет собой экстракт ягод аристотелии чилийской, содержащий не менее 35 % антоцианов и не менее 25 % дельфинидинов. Результаты доклинического исследования показали, что применение экстракта MaquiBright[®] ингибировало снижение выработки слезной жидкости и предотвращало повреждения роговицы и тканей, смачиваемых слезной жидкостью, у крыс с индуцированным синдромом сухого глаза¹⁷. Кроме того, результаты ранее проведенного пилотного исследования с участием людей показали, что прием экстракта MaquiBright[®] повышает выработку слезной жидкости, тем самым снижая выраженность симптомов со стороны органа зрения, влияющих на КЖ¹⁸. Тем не менее из-за отсутствия группы плацебо в пилотном исследовании доказательства, связанные с положительным воздействием экстракта MaquiBright[®] на выработку слезной жидкости, остаются недостаточными.

Таким образом, данное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование проводилось с целью изучения влияния капсул MaquiBright[®] на сухость глаз и зрительное утомление.

2. Материалы и методы

2.1. Дизайн исследования

Данное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование было одобрено клиникой Такара (Медицинская корпорация «Сэйсинкай», Токио, Япония) 28 ноября 2016 года (идентификационный регистрационный номер: 1611-1610-OZ01-01-TC) и проводилось с соблюдением этических принципов Хельсинкской декларации в редакции от 2013 года, а также в соответствии с этическими руководствами для медицинских исследований и исследований в области здравоохранения с участием людей, полностью придерживаясь принципов медицинской этики. Все участники этого исследования были зарегистрированы через веб-сайт GO106 (<https://www.go106.jp/>), которым управляет компания «ОРТОМЕДИКО Инк.» (Токио, Япония), и получили исчерпывающее объяснение о проводимом исследовании до предоставления своего письменного информированного согласия. Каждый участник был обследован в офтальмологической клинике «Арио Нисиарай» (Токио, Япония). Период исследования составлял с 30 ноября 2016 года по 22 июля 2017 года. Кроме того, протокол исследования было зарегистрирован в Реестре клинических испытаний через Медицинскую информационную сеть университетской клиники (UMIN000025565).

2.2. Участники

Критерии отбора для этого исследования включали: (а) мужчин и женщин, проживающих в Японии, в возрасте 30–60 лет; (б) наличие симптомов сухости глаз; (в) жалобы на усталость глаз; (г) участие в видеоиграх, использование ПК и (или) мобильного телефона, работа с ВД ≥ 4 часов в сутки и (д) необходимость в коррекции зрения обоих глаз $\geq 1,0$ диоптрии без использования контактных линз или при наличии возможности использования очков в течение периода исследования. Критерии исключения были следующими: (а) злокачественные опухоли, сердечная недостаточность или инфаркт

миокарда в анамнезе; (б) текущее лечение любого из следующих хронических заболеваний: аритмия, печеночная недостаточность, почечная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения, ревматизм, сахарный диабет, гиперлипидемия, гипертония или любое другое хроническое заболевание; (в) диагностированный синдром сухого глаза; (г) частота использования искусственной слезной жидкости более шести раз в сутки в течение периода испытаний или использование искусственной слезной жидкости семь раз в сутки и чаще; (д) текущее лечение синдрома сухого глаза (однако пациента могли включить в исследование, если он не принимал препарат в течение 2 недель до исследования и в течение периода исследования); (е) наличие текущего заболевания глаз (в том числе конъюнктивохалазиса) или заболевания глаз в анамнезе; (ж) текущая терапия заболевания глаз с помощью глазных капель; (з) синдром Шегрена; (и) аллергия на пыльцу или хроническая астма; (к) текущая лекарственная терапия или необходимость в ее проведении; (л) дисфункция мейбомиевой железы; (м) работа в ночную смену или нездоровый образ жизни; (н) регулярный прием препаратов, в том числе лекарственных препаратов растительного происхождения и (или) пищевых добавок; (о) ежедневное употребление «продуктов для специального оздоровительного питания» или «функциональных пищевых продуктов», регламентированных в Японии; (п) аллергия на лекарственные препараты и (или) пищевые продукты, связанные с исследуемым веществом; (р) беременность, грудное вскармливание или ожидаемая беременность в течение периода исследования; (с) участие в другом клиническом исследовании в течение 3 месяцев после подписания формы информированного согласия для этого исследования; (т) главным исследователем принято решение о нецелесообразности участия в данном исследовании.

Все участники этого исследования должны были выполнять следующие условия в течение периода исследования: (а) ежедневно употреблять исследуемую пищевую добавку в предписанном количестве; (б) избегать употребления «продуктов для

специального оздоровительного питания», «функциональных пищевых продуктов» или других функциональных продуктов питания/напитков; (в) не использовать контактные линзы; (г) избегать употребления избыточного количества еды и питья и вести привычный образ жизни до завершения исследования; (д) не употреблять алкоголь и не подвергаться повышенным физическим нагрузкам за день до обследования; (е) не использовать искусственную слезную жидкость (глазные капли) в день обследования; (ж) в случае развития нежелательных явлений незамедлительно связаться с организацией, проводящей исследование, для получения дальнейших указаний.

Также участники выбывали из исследования по следующим причинам:

(а) выбывание из исследования по личным причинам; (б) несоблюдение требуемых условий исследования; (в) несоблюдение описанного в протоколе исследования образа жизни; (г) по решению главного исследователя. Оценка безопасности проводилась индивидуально для каждого участника исследования.

Ни один из участников не имел отношения к компаниям, которые являлись спонсорами данного исследования.

2.3. Определение размера выборки

Участникам, у которых изначальный показатель пробы Ширмера составлял 5–10 мм/5 минут (норма > 10 мм), требовалось увеличение показателя максимум на 5 мм для попадания в диапазон нормы. Таким образом, увеличение по крайней мере на 5 мм/5 минут считалось клинически значимым в группе лечения по сравнению с группой плацебо. Исходя из результатов исследования, в ходе которого экстракт MaquiBright® принимали в течение 8 недель¹⁸, в этом исследовании величина стандартного отклонения (CO⁴) составила ± 6,7. Кроме того, размер исследуемой популяции рассчитывался исходя из двустороннего уровня статистической значимости 5 %, статистической мощности исследования 80 % и показателя выбывания из исследования 20 %. На основании этих

факторов для включения в каждую группу было отобрано по 37 участников.

2.4. Отбор, рандомизация и применение слепого метода

Из 196 участников, которые дали устное согласие на участие в исследовании и письменное информированное согласие, были исключены 122 участника. Осталось 74 участника с результатом пробы Ширмера 5–10 мм/5 минут до нагрузки ВД (в форме видеоигры) и частотой слияния мельканий ≤ 35 Гц. Затем на основании показателя пробы Ширмера для каждого глаза и среднего значения для обоих глаз, средних значений частоты слияния мельканий, пола и возраста участников рандомизировали в соотношении 1 : 1 в две группы — группу MaquiBright® (группа MB⁵, $n = 37$) и группу плацебо (группа П⁶, $n = 37$). В этом исследовании распределение выполнялось с использованием программного обеспечения StatLight #11 версии 2.10 («Юкмс Ко., Лтд.», Канагава, Япония) оператором, в отношении которого применялся слепой метод.

Также ни участники, ни врачи, ни специалисты по клинической оценке, ни другие лица, связанные с исследованием, не были осведомлены о назначенном лечении и не влияли на распределение участников в группы. Количество участников было максимальным по бюджетной смете. Участники, не соблюдавшие условия исследования, были исключены из анализа.

2.5. Подготовка капсул исследуемого препарата и режим приема

Экстракт MaquiBright® или плацебо поставлялись компанией «Ориза Оил энд Фэт Кемикал Ко., Лтд.» (Айти, Япония) в идентичных, неотличимых по внешнему виду коричневых капсулах. Следует отметить, что этический комитет подтвердил идентичность капсул по цвету, запаху и вкусу, при этом в капсулах с исследуемым препаратом содержалось 120 мг декстрина и 60 мг MaquiBright® (BrightSight®, экстракт ягод аристотелии чилийской в виде порошка, содержащего 21 мг антоцианов, 15 мг дельфинидинов и 4 мг дельфинидина-3,5-диглюкозида), а капсулах плацебо — 180 мг

дексина. Все участники в течение 4 недель перед завтраком принимали по одной капсуле MaquiBright® или плацебо в сутки.

2.6. Исследуемые показатели

В этом исследовании все участники были обследованы до начала приема капсул и через 4 недели после первого приема. В клинике участников попросили поиграть в видеоигру в течение 45 минут в качестве нагрузки ВД. Функции глаз оценивались для ведущего, неведущего, правого и левого глаз, а также рассчитывалось их среднее значение для обоих глаз.

2.6.1 Основной показатель эффективности

Количество вырабатываемой слезной жидкости измеряли с использованием тест-полосок Ширмера (производства «Катена Продактс Инк.», Нью-Джерси, США). Полоску шириной 5 мм вставляли за нижнее веко, через пять минут измеряли длину смоченного слезой участка. Затем рассчитывали средние значения для левого и правого глаз¹⁹. Основным показателем эффективности было количество вырабатываемой слезной жидкости в качестве критерия оценки сухости глаз до и после нагрузки ВД.

2.6.2. Дополнительные показатели эффективности

В качестве дополнительного показателя эффективности использовалось среднее значение выработки слезной жидкости по результатам пробы Ширмера, измеряемое в мм/5 минут, в ведущем и неведущем, а также в левом и правом глазах.

Для оценки сухости глаз выполняли исследование времени разрыва слезной пленки (проба Норна⁷), которое показывало время стабильности слезной пленки^{20, 21}.

Для этого участнику исследования наносили флуоресцеин на поверхность глаза и просили не моргать. Появление первого сухого пятна наблюдали с помощью щелевой лампы. Время между последним морганием и появлением первого сухого пятна

измеряли в секундах. Пробу Норна проводили до нагрузки ВД.

Для оценки степени зрительного утомления оценивали реакцию зрачка с помощью аппарата TriIRIS C9000 (TriIRIS; производства «Хамаматсу Фотоникс К.К.», Сидзуока, Япония) путем расчета и оценки аккомодационного рефлекса зрачка²². Кроме того, зрительное утомление и чувствительность зрительного нерва измеряли с помощью Handy Flicker HF-II (производства «Нейтц Инструментс Ко., Лтд.», Токио, Япония) после нагрузки ВД^{23, 24}. Когда участник исследования переставал различать мерцание стимула, частота моргания принималась за частоту слияния мельканий. Субъективные симптомы со стороны органа зрения оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы²⁵ (ВАШ⁸) и с помощью опросника для оценки влияния синдрома сухого глаза на качество жизни (DEQS⁹)²⁶. Для проведения оценки методом ВАШ была напечатана горизонтальная линия длиной 100 мм. Ее левый конец (0 мм) был определен как «наихудшее состояние», а правый конец (100 мм) — как «наилучшее состояние». Участники описали свои ощущения в отношении следующих симптомов: [1] сухость глаз, [2] неприятные ощущения в глазах, [3] боль в глазах, [4] нечеткость зрения, [5] зрительное утомление, [6] «застывшие» плечи, [7] головная боль, [8] потемнение в глазах, [9] ясность зрения, [10] воспаленные глаза, [11] физическая усталость. Оценка с помощью ВАШ проводилась до и после нагрузки ВД.

DEQS — это комплексный опросник КЖ, показывающий уровни нарушений, рассчитанные на основе шести пунктов, характеризующих состояние глаз, и девяти пунктов, характеризующих влияние (нарушения зрения) на повседневную жизнь.

Испытуемые должны ответить на 15 вопросов, выбрав частоту от 0 до 4 (где 0 — никогда, а 4 — всегда): пункты 1–6 относятся к беспокоящим симптомам со стороны органа зрения, а пункты 7–15 — к влиянию на повседневную жизнь. Ниже представлены эти 15 вопросов: 1) ощущение «песка в глазах» (ощущение инородного тела в глазах); 2) сухость глаз; 3) боль в глазах; 4) усталость глаз; 5) тяжесть век; 6) покраснение глаз;

7) затруднение при удерживании глаз открытыми (вследствие развития симптомов);
8) зрение становится размытым при выполнении деятельности, требующей постоянного визуального внимания (например, работа за компьютером, чтение, вязание и т. д.); 9) свет кажется слишком ярким; 10) ухудшение симптомов со стороны органа зрения при чтении газет, журналов или книг; 11) симптомы со стороны органа зрения усиливаются при просмотре телевизора или использовании компьютера/мобильного телефона;
12) симптомы со стороны органа зрения приводят к снижению концентрации;
13) симптомы со стороны органа зрения мешают работе, учебе или работе по дому;
14) как правило, приходится избегать выхода из дома из-за симптомов со стороны органа зрения; 15) были падения в связи с симптомами со стороны органа зрения. Оценка с помощью DEQS проводилась до нагрузки ВД.

2.6.3. Оценка безопасности

У каждого участника измеряли рост, массу тела, индекс массы тела (ИМТ¹⁰) и процентное содержание жира в организме.

Рост измеряли с помощью ручного ростомера («ТТМ», Токио, Япония) один раз перед началом приема. Массу тела и процентное содержание жира оценивали с помощью цифровых весов TANITA HD-654 («ТАНИТА Корпорейшн», Токио, Япония). ИМТ рассчитывали как массу тела (кг), разделенную на рост (м) в квадрате. Все измерения проводились в компании «ОРОТОМЕДИКО Инк.» (Токио, Япония). Офтальмологическое обследование включало измерение остроты зрения и тонометрию.

2.7. Статистический анализ

Все критерии, применяемые в настоящем исследовании, были двусторонними, а уровень значимости был установлен на уровне 5 % без поправки на множественные сравнения.

Анализ данных проводился с использованием пакета программного обеспечения Windows SPSS версии 23.0 («Ай-Би-Эм Джапан, Лтд.», Токио, Япония). Для статистической обработки данных использовали ковариационный анализ. В качестве ковариат выступали

результаты пробы Ширмера до начала приема препаратов и через 4 недели приема. Также все данные были выражены в виде среднего значения и СО. Что касается дополнительных показателей эффективности, то данные, полученные с использованием ВАШ и опросника DEQS, анализировались с использованием *U*-критерия Манна—Уитни, а результаты были представлены в виде среднего значения и межквартильного размаха.

3. Результаты

3.1. Участники

На дополнительном рисунке 1 показана блок-схема исследования и распределение участников. Так как все участники этого исследования приняли > 90 % препарата, в полную выборку для анализа были включены 37 участников (9 мужчин и 28 женщин в возрасте $45,2 \pm 7,1$ года) в группе МВ и 37 участников (7 мужчин и 30 женщин в возрасте $(44,5 \pm 7,8)$ года) в группе П. В дополнительной таблице 1 представлены демографические показатели участников исследования.

3.2. Проба Ширмера

В дополнительной таблице 2 приведены результаты пробы Ширмера, а на рисунке 1 показан средний объем вырабатываемой слезной жидкости для обоих глаз в группах МВ и П до нагрузки ВД. Каких-либо статистически значимых различий между группами МВ и П до начала приема не отмечалось, что указывает на однородность исследуемых групп до начала приема препарата. Перед нагрузкой ВД через 4 недели приема препарата объем вырабатываемой слезной жидкости статистически значимо увеличился в группе МВ, в отличие от группы П: показатель пробы Ширмера для левого глаза увеличился с $7,2 \pm 1,8$ мм до $14,3 \pm 9,1$ мм ($p = 0,001$), среднее для обоих глаз — с $7,2 \pm 1,2$ мм до $13,6 \pm 8,4$ мм ($p = 0,005$), для ведущего глаза — с $7,2 \pm 1,8$ мм до $13,6 \pm 8,9$ мм ($p = 0,022$), для неведущего глаза — с $7,2 \pm 1,6$ мм до $13,5 \pm 8,5$ мм ($p = 0,003$).

Кроме того, изменение объема вырабатываемой слезной жидкости относительно исходного показателя перед нагрузкой ВД было статистически значимым в группе МВ по

сравнению с группой П: в левом глазу — $7,1 \pm 8,8$ мм ($p = 0,001$), среднее для обоих глаз — $6,4 \pm 8,1$ мм ($p = 0,005$), в ведущем глазу — $6,4 \pm 8,8$ мм ($p = 0,022$), в неведущем глазу — $6,4 \pm 8,2$ мм ($p = 0,003$). После нагрузки ВД в группе МВ отмечалась статистически значимо более высокая выработка слезной жидкости только в левом глазу и неведущем глазу. Через 4 недели применения в левом глазу выработка слезной жидкости выросла с $9,9 \pm 6,5$ мм до $14,3 \pm 8,5$ мм (вариабельность составила $4,4 \pm 8,5$ мм; $p = 0,032$), а в неведущем глазу — с $9,4 \pm 6,2$ мм до $13,8 \pm 7,9$ мм (вариабельность составила $4,4 \pm 7,9$ мм; $p = 0,035$).

3.3. Проба Норна, реакция зрачка и исследование частоты слияния мельканий

При проведении пробы Норна, определении реакции зрачка и исследовании частоты слияния мельканий статистически значимых различий между группами МВ и П не выявлено (см. дополнительные таблицы 3–5 соответственно).

3.4. Субъективные симптомы

ВАШ и опросник DEQS использовались для оценки субъективных симптомов со стороны органа зрения (см. дополнительные таблицы 6 и 7 соответственно). На рисунках 2 и 3 показаны оценки по ВАШ и результаты DEQS через 4 недели применения соответственно.

Не обнаружено статистически значимых различий между группами МВ и П до начала приема по результатам ВАШ и опросника DEQS, выявляющих эквивалентные субъективные симптомы среди участников обеих групп в начале испытания.

Согласно оценкам по ВАШ перед нагрузкой ВД через 4 недели применения препаратов, в группе МВ наблюдалось значимое улучшение симптомов зрительного утомления: увеличение показателя с 27,0 мм до 54,0 мм ВАШ ($p = 0,011$), так и симптомов «застывших» плеч: увеличение показателя с 33,0 мм до 75,0 мм ВАШ ($p < 0,001$).

Согласно оценкам по ВАШ после нагрузки ВД через 4 недели применения препаратов, в группе МВ наблюдалось статистически значимое снижение выраженности симптомов зрительного утомления: увеличение показателя с 23,0 мм до 41,0 мм ВАШ ($p = 0,047$), а

также симптомов «застывших» плеч: увеличение показателя с 32,0 мм до 49,0 мм ВАШ ($p = 0,035$). Кроме того, по результатам другого субъективного метода оценки симптомов (опросник DEQS) в группе МВ по сравнению с группой П отмечались значимо более низкие показатели в отношении беспокоящих симптомов со стороны органа зрения — так, количество баллов снизилось с 7,0 до 3,0 ($p = 0,037$).

3.5. Оценка безопасности

В таблице 1 приведены результаты физикального и офтальмологического обследования участников исследования. Существенных различий между группами МВ и П до приема препарата не наблюдалось. В группе МВ показатели внутриглазного давления в правом глазу через 4 недели применения были статистически значимо ниже, чем в группе П ($p = 0,035$).

4. Обсуждение результатов

В этом исследовании применение стандартизированного экстракта ягод аристотелии чилийской MaquiBright[®], также известного как BrightSight[®], привело к повышению выработки слезной жидкости. Некоторые исследования показали, что экстракт MaquiBright[®] улучшает выработку слезной жидкости у мышей (Nakamura и соавт., 2014) и людей¹⁸. Nakamura и соавт. сообщили, что прием экстракта ягод аристотелии чилийской внутрь предотвращает снижение секреции слезной жидкости при воздействии сухого воздуха и частичного повреждения ткани роговицы и слезных желез *in vitro*¹⁷. Более того, Hítoe и соавт. предположили, что прием экстракта MaquiBright[®] в дозах 30 и 60 мг/сут значимо увеличивает количество слезной жидкости у людей через 4 и 8 недель¹⁸. Можно сделать вывод о том, что дельфинидин-3,5-диглюкозид в составе MaquiBright^{®28} способен стимулировать выработку слезной жидкости. Это соединение ингибирует выработку АФК в ткани слезной железы, снижает повреждение роговицы и уменьшает дисфункцию тканей слезной железы, тем самым предотвращая развитие сухости глаз¹⁷. Мощностью исследования обеспечивалась уровень статистической значимости при различии на

5 мм/5 минут в результатах пробы Ширмера. Поэтому увеличение среднего значения для обоих глаз до нагрузки ВД в пробе Ширмера подразумевает клинически значимое улучшение выработки слезной жидкости.

Но по сравнению с группой П различие в увеличении выработки слезной жидкости между левым и неведущим глазами после нагрузки ВД было < 5 мм, что не являлось клинически значимым. Хотя экстракт MaquiBright® увеличивал выработку слезной жидкости, его влияние не было значимым при нагрузке ВД.

На основании опросника DEQS сделан вывод, что в этом исследовании применение экстракта MaquiBright® вызвало снижение выраженности субъективных симптомов, связанных с сухостью глаз. Предыдущее исследование подтвердило надежность, обоснованность, специфичность и воспроизводимость оценки субъективных симптомов, полученной с помощью опросника DEQS²⁶. Nitoe и соавт., исследовавшие действие MaquiBright® путем оценки субъективных ощущений сухости глаз с помощью опросника DEQS, сообщили, что при приеме экстракта MaquiBright® как в дозе 30 мг/сут, так и 60 мг/сут КЖ улучшалось при любых состояниях глаз¹⁸. В этом исследовании результаты DEQS согласуются с результатами предыдущего пилотного исследования экстракта MaquiBright® и доказывают улучшение состояния при беспокоящих симптомах со стороны органа зрения. Кроме того, ответы по ВАШ выявили снижение выраженности субъективных симптомов, связанных со зрительным утомлением и «застывшими» плечами, и показали, что при приеме экстракта MaquiBright® снижались зрительное утомление и связанные с ним симптомы, вызванные нагрузкой ВД. Кроме того, снижение выраженности зрительного утомления и «застывших» плеч было подтверждено даже после нагрузки ВД. Предполагается, что применение экстракта MaquiBright® может снизить общую усталость при нагрузке ВД. Увеличение секреции слезной жидкости, вызванное применением экстракта MaquiBright®, вероятно, привело к уменьшению выраженности общих субъективных симптомов, связанных с ощущением дискомфорта в

глазах.

Результаты предыдущих исследований по изучению механизма возникновения сухости глаз связывали это состояние не только с нарушением слезной функции, но и с внешними факторами, такими как уменьшение частоты моргания, использование ВД, и рядом других факторов²⁹⁻³². По-видимому, в большинстве случаев источниками света в ВД являются светоизлучающие диоды (светодиоды), которые приводят к чрезмерному воздействию синего света на фоторецепторные клетки; известно, что, чем дольше воздействие синего света, тем больше вырабатывается АФК^{33, 34}. Таким образом, повышение концентрации АФК приводит к воспалению в клетках эпителия роговицы, что, в свою очередь, снижает стабильность слоя слезной пленки³⁵. Результаты некоторых исследований на животных подтвердили снижение частоты моргания у животных с сухими глазами, что дополнительно увеличивает выработку АФК^{13, 27} и обеспечивает присутствие АФК в слезной пленке. Следовательно, применение препарата MaquiBright[®], растительного экстракта с антиоксидантными свойствами, вызывает (а) увеличение количества слезной жидкости, (б) уменьшение образования АФК в ткани слезной железы и (в) уменьшение выраженности таких субъективных симптомов, как ощущение дискомфорта в глазах и зрительное утомление.

По результатам пробы Ширмера при приеме экстракта MaquiBright[®] увеличивалось количество слезной жидкости, однако значимых изменений в результатах пробы Норна, исследования аккомодации и исследования частоты слияния мельканий не наблюдалось. Такое отсутствие эффекта могло быть результатом различных типов сухости глаз.

Синдром сухого глаза, как правило, возникает по одной из двух причин: сниженная выработка слезной жидкости и ее повышенное испарение³⁶. Соответственно, существуют разные пути патогенеза. Возможно, у участников этого исследования не

наблюдалось повышенное испарение слезной жидкости, но результаты пробы Ширмера составляли от 5 до 10 мм/5 минут, что по-прежнему было ниже нормы (при умеренной сухости глаз). Таким образом, влияние применения MaquiBright® на время разрыва слезной пленки не было статистически значимым. Кроме того, аккомодационный рефлекс зрачка сопровождался конвергенцией. Для исправления нечеткости изображения происходит утолщение хрусталика с целью настройки фокуса, а диаметр зрачка уменьшается для снижения сферической и хроматической аберрации. Этот каскад связан с центральной нервной системой, поэтому при нарушении слаженности фокусировки на близко расположенных предметах можно предположить, что утомление обусловлено нарушением функции ЦНС. По имеющимся данным, красный цвет при исследовании частоты слияния мельканий является эффективным показателем утомления, обусловленного нарушением функции ЦНС³⁷, а меньшее значение частоты слияния мельканий указывает на более сильное утомление^{23, 24}. Действительно, участники, у которых отмечалось уменьшение зрительного утомления, продемонстрировали снижение частоты слияния мельканий и улучшение реакции сужения зрачка^{38, 39}. Для оценки зрительного утомления использовался аппарат Handy Flicker HF-II^{38, 39}. В настоящем исследовании частота слияния мельканий находилась в диапазоне 29–50 Гц, попадая в диапазон нормальных значений согласно инструкции в приложении. Отсутствие значительного влияния на процент изменения диаметра зрачка, связываемого с функцией центральной нервной системы, можно объяснить особенностями участников исследования.

В данное исследование набирали участников, которые подвергались воздействию ВД ≥ 4 часов в сутки, однако при включении в приоритете были те участники, у которых наблюдалась сухость глаз. Также у участников с симптомами зрительного утомления может быть умеренная усталость, обусловленная нарушением функции ЦНС, т. к. именно она отвечает за фокусировку глаза. Следовательно, в результатах исследования частоты

слияния мельканий колебаний не отмечалось. Исследование установило влияние применения антиоксидантов на качество слезы у пациентов с сухостью глаз. По имеющимся данным, после приема антиоксидантов разрыв слезной пленки происходит позже, то есть повышается ее стабильность⁴⁰. Измерение функции аккомодации и оценка субъективных симптомов показали, что содержащиеся в экстракте MaquiBright[®] антоцианы могут снизить зрительное утомление^{38,39}. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования экстракта MaquiBright[®] для изучения результатов пробы Норна и увеличения процента реакции сужения зрачка у участников с синдромом сухого глаза вследствие повышенного испарения слезной жидкости или утомления, обусловленного нарушением функции ЦНС.

Что касается оценки безопасности, было зафиксировано значимое снижение внутриглазного давления в правом глазу в группе МВ по сравнению с таковым в группе П, но внутриглазное давление находилось в пределах диапазона нормальных значений (нормальные показатели согласно данным Японского офтальмологического общества, находятся в пределах 19,9–20,0 мм рт. ст.)⁴¹. В этом исследовании результаты обследования не выявили клинически значимых изменений, вызванных применением экстракта MaquiBright[®].

В целом прием экстракта MaquiBright[®] в дозе 60 мг в сутки в течение 4 недель увеличивал выработку слезной жидкости, снижал выраженность субъективных симптомов зрительного утомления и сухости глаз. Хотя прием экстракта MaquiBright[®] и не оказал значимого влияния на результаты исследования функции аккомодации или на результаты исследования частоты слияния мельканий, он продемонстрировал положительный статистически значимый эффект на снижение утомляемости глаз и субъективных ощущений «застывших» плеч. Экстракт MaquiBright[®] может снижать зрительное утомление. Поэтому в дальнейшем планируется изучить влияние экстракта MaquiBright[®] на зрительное утомление, толщину слоя слезной пленки и утомление, обусловленное

нарушением функции ЦНС. Кроме того, следует провести перекрестное исследование, чтобы выбрать участников с требуемыми характеристиками и исключить индивидуальные различия.

5. Выводы

Это исследование показало, что прием экстракта MaquiBright® (BrightSight®, 60 мг/сут) в течение 4 недель снизил выраженность сухости глаз и, вероятнее всего, снизил зрительное утомление у здоровых участников в возрасте от 30 до 60 лет. В целом при проведении исследования установлено, что применение экстракта MaquiBright® было безопасным.

Благодарность

Авторы выражают благодарность всем участникам и сотрудникам, которые были задействованы в этом исследовании.

Список литературы

1. Uchino M, Schaumberg DA. Dry eye disease: impact on quality of life and vision. *Curr Ophthalmol Rep.* 2013;1(2):51-57. doi:10.1007/s40135-013-0009-1.
2. Paschides C a., Stefaniotou M, Papageorgiou J, Skourtis P, Psilas K. Ocular surface and environmental changes. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998;76(1):74-77.
3. Uchino M, Schaumberg DA, Dogru M, et al. Prevalence of dry eye disease among Japanese visual display terminal users. *Ophthalmology.* 2008;115(11):1982-1988. doi:10.1016/j.optha.2008.06.022.
4. Uchino M, Nishiwaki Y, Michikawa T, et al. Prevalence and risk factors of dry eye disease in Japan: Koumi study. *Ophthalmology.* 2011;118(12):2361-2367. doi:10.1016/j.optha.2011.05.029.
5. Uchino M, Yokoi N, Uchino Y, et al. Prevalence of dry eye disease and its risk factors in visual display terminal users: The Osaka study. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(4):759-766. doi:10.1016/j.ajo.2013.05.040.
6. Pouyeh B, Viteri E, Feuer W, et al. Impact of ocular surface symptoms on quality of life in a United States veterans affairs population. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(6):1061-1066. doi:10.1016/j.ajo.2011.11.030.
7. Mizuno Y, Yamada M, Miyake Y. Association between clinical diagnostic tests and health-related quality of life surveys in patients with dry eye syndrome. *Jpn J Ophthalmol.* 2010;54(4):259-265. doi:10.1007/s10384-010-0812-2.
8. Li M-Y, Gong L. Progress of research on quality of life of dry eye patients. *Chinese J Ophthalmol.* 2011;47(2):185-188.

9. García-Catalán MR, Jerez-Olivera E, Benítez-Del-Castillo-Sánchez JM. Dry eye and quality of life. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2009;84(9):451-458.
10. Friedman NJ. Impact of dry eye disease and treatment on quality of life. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21:310-316. doi:10.1097/ICU.0b013e32833a8c15.
11. Miljanović B, Dana R, Sullivan DA, Schaumberg DA. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(3):409-415.
doi:10.1016/j.ajo.2006.11.060.
12. Yamada M, Mizuno Y, Shigeyasu. Impact of dry eye on work productivity. *Clin Outcomes Res*. 2012;4:307-312. doi:10.2147/CEOR.S36352.
13. Nakamura S, Shibuya M, Nakashima H, Imagawa T, Uehara M, Tsubota K. D-β-hydroxybutyrate protects against corneal epithelial disorders in a rat dry eye model with jogging board. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2005;46(7):2379-2387.
doi:10.1167/iovs.04-1344.

- Foulks GN. The correlation between the tear film lipid layer and dry eye disease. *Surv Ophthalmol*. 2007;52(4):369-374. doi:10.1016/j.survophthal.2007.04.009.
14. Mislé E, Garrido E, Contardo H, González W. Maqui [*Aristotelia chilensis* (Mol.) Stuntz]-the amazing Chilean tree: a review. *J Agric Sci Technol BI*. 2011;473-482.
 15. Muñoz O, Christen P, Cretton S, et al. Chemical study and anti-inflammatory, analgesic and antioxidant activities of the leaves of *Aristotelia chilensis* (Mol.) Stuntz, Elaeocarpaceae. *J Pharm Pharmacol*. 2011;63(6):849-859. doi:10.1111/j.2042-7158.2011.01280.x.
 16. Nakamura S, Tanaka J, Imada T, Shimoda H, Tsubota K. Delphinidin 3,5-O-diglucoside, a constituent of the maqui berry (*Aristotelia chilensis*) anthocyanin, restores tear secretion in a rat dry eye model. *J Funct Foods*. 2014;10:346-354. doi:10.1016/j.jff.2014.06.027.
 17. Hitoé S, Tanaka J, Shimoda H. MaquiBright® standardized maqui berry extract significantly increases tear fluid production and ameliorates dry eye-related symptoms in a clinical pilot trial. *Panminerva medica*. 2014;56(3 suppl 1):1-6.
 18. Schirmer O. Studien zur physiologie und pathologie der tranenabsonderung und tranenabfuhr. *Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1903;56:197-291.
 19. Lemp MA. Breakup of the tear film. *Int Ophthalmol Clin*. 1973;13(1):97-102.
 20. Lemp MA, Hamill JR. Factors affecting tear film breakup in normal eyes. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1973;89(2):103-105.
 21. Ito M, Nakamura T, Yoshida Y. Utility of TriIRIS C9000® in diagnosis and treatment for patients with asthenopia. *JAPANESE Orthopt J*. 2007;36:73-80.

- doi:10.4263/jorthoptic.36.73.
22. National Institute of Vocational Rehabilitation. *Research Reports and Material Series No.7: Basic Research on Aging and Fatigue of Handicapped.*; 1993.
 23. Nishimura T, Morimoto K, Kishimoto T, Nii M. Correlation between subjective and objective rating of fatigue in VDT operations. *J Inst Telev Eng Japan*. 1986;40(12):1239-1244. doi:10.3169/itej1978.40.1239.
 24. Hayes M, Paterson D. Experimental development of the graphic rating method. *Psychol Bull*. 1921;18:98-99.
 25. Sakane Y, Yamaguchi M, Yokoi N, et al. Development and validation of the dry eye–related quality-of-life score questionnaire. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(10):1331-1338. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.4503.
 26. Nakamura S, Shibuya M, Nakashima H, et al. Involvement of oxidative stress on corneal epithelial alterations in a blink-suppressed dry eye. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2007;48(4):1552-1558. doi:10.1167/iovs.06-1027.
 27. Tanaka J, Kadokaru T, Ogawa K, Hitoie S, Shimoda H, Hara H. Maqui berry (*Aristotelia chilensis*) and the constituent delphinidin glycoside inhibit photoreceptor cell death induced by visible light. *Food Chem*. 2013;139(1-4):129-137. doi:10.1016/j.foodchem.2013.01.036.
 28. Tsubota K, Nakamori K. Dry eyes and video display terminals. *N Engl J Med*. 1993;328(8):584. doi:10.1056/NEJM199302253280817.
 29. Tsubota K, Toda I, Nakamori K. Poor illumination, VDTs, and desiccated eyes. *Lancet*. 1996;347:768-769.

30. Schlote T, Kadner G, Freudenthaler N. Marked reduction and distinct patterns of eye blinking in patients with moderately dry eyes during video display terminal use. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;242(4):306-312. doi:10.1007/s00417-003-0845-z.
31. Wolkoff P, Nøjgaard JK, Troiano P, Piccoli B. Eye complaints in the office environment: precorneal tear film integrity influenced by eye blinking efficiency. *Occup Environ Med*. 2005;62(1):4-12. doi:10.1136/oem.2004.016030.
32. Tosini G, Ferguson I, Tsubota K. Effects of blue light on the circadian system and eye physiology. *Mol Vis*. 2016;22(August 2015):61-72.
33. Kuse Y, Ogawa K, Tsuruma K, Shimazawa M, Hara H. Damage of photoreceptor-derived cells in culture induced by light emitting diode-derived blue light. *Sci Rep*. 2014;4:5223. doi:10.1038/srep05223.
34. Augustin A, Spitznas M, Kaviani N, et al. Oxidative reactions in the tear fluid of patients suffering from dry eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1995;233(11):694-698.
35. Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, Foulks GN, Sullivan BD. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea*. 2012;31(5):472-478. doi:10.1097/ICO.0b013e318225415a.
36. Suzumura A. Eyestrain (in Japanese). *Jpn J Ophthalmol*. 1981;23(8):799-804.
37. Ozawa Y, Kawashima M, Inoue S, et al. Bilberry extract supplementation for preventing eye fatigue in video display terminal workers. *J Nutr Heal Aging*. 2015;19(5):548-554. doi:10.1007/s12603-014-0573-6.
38. Nakata A, Yamashita S, Suzuki N, Liang T, Yang J, Yamada T. The improvement effect of bilberry extract (BILBERON®) –containing diet on eye fatigue and eye dryness – a randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-group comparison study –. *Jpn*

- Pharmacol Ther.* 2016;44(12):1773-1783.
39. Drouault-Holowacz S, Bieuvelet S, Burckel A, et al. Antioxidants intake and dry eye syndrome: a crossover, placebo-controlled, randomized trial. *Eur J Ophthalmol.* 2009;19(3):337-342.
 40. The Japan Glaucoma Society. *Glaucoma Clinical Practice Guideline: 3rd Ed. (in Japanese).*; 2011.

Таблица

Таблица 1. Результаты оценки безопасности для групп МВ и П до приема и через четыре недели применения

Показатель	Единица измерения	Группа	До приема	Через 4 недели приема
Масса	кг	Группа МВ (n = 37)	57,5 ± 9,2	57,3 ± 9,0
		Группа П (n = 37)	56,4 ± 8,7	56,2 ± 8,8
ИМТ	кг/м ²	Группа МВ (n = 37)	22,1 ± 2,6	22,0 ± 2,4
		Группа П (n = 37)	21,7 ± 2,5	21,6 ± 2,6
Процент жира в организме	%	Группа МВ (n = 37)	26,5 ± 6,5	25,7 ± 6,4
		Группа П (n = 37)	25,5 ± 7,2	25,1 ± 7,1
Острота зрения (правый глаз)	—	Группа МВ (n = 37)	0,470 ± 0,436	0,507 ± 0,485
		Группа П (n = 37)	0,659 ± 0,483	0,741 ± 0,534
Острота зрения (левый глаз)	—	Группа МВ (n = 37)	0,468 ± 0,436	0,509 ± 0,538
		Группа П (n = 37)	0,683 ± 0,529	0,727 ± 0,521
Острота зрения (средняя для обоих глаз)	—	Группа МВ (n = 37)	0,469 ± 0,429	0,508 ± 0,505
		Группа П (n = 37)	0,671 ± 0,499	0,734 ± 0,518
Внутриглазное давление (правый глаз)	мм рт. ст.	Группа МВ (n = 37)	14,9 ± 2,8	12,9 ± 2,8
		Группа П (n = 37)	14,4 ± 3,4	13,7 ± 3,1
Внутриглазное давление (левый глаз)	мм рт. ст.	Группа МВ (n = 37)	14,1 ± 2,9	13,2 ± 3,0
		Группа П (n = 37)	14,5 ± 3,4	13,4 ± 3,0
Внутриглазное давление (среднее для обоих глаз)	мм рт. ст.	Группа МВ (n = 37)	14,5 ± 2,6	13,1 ± 2,8
		Группа П (n = 37)	14,4 ± 3,3	13,5 ± 2,9

Представлены средние значения и СО. * $p < 0,05$ при сравнении с группой П.

Рисунки

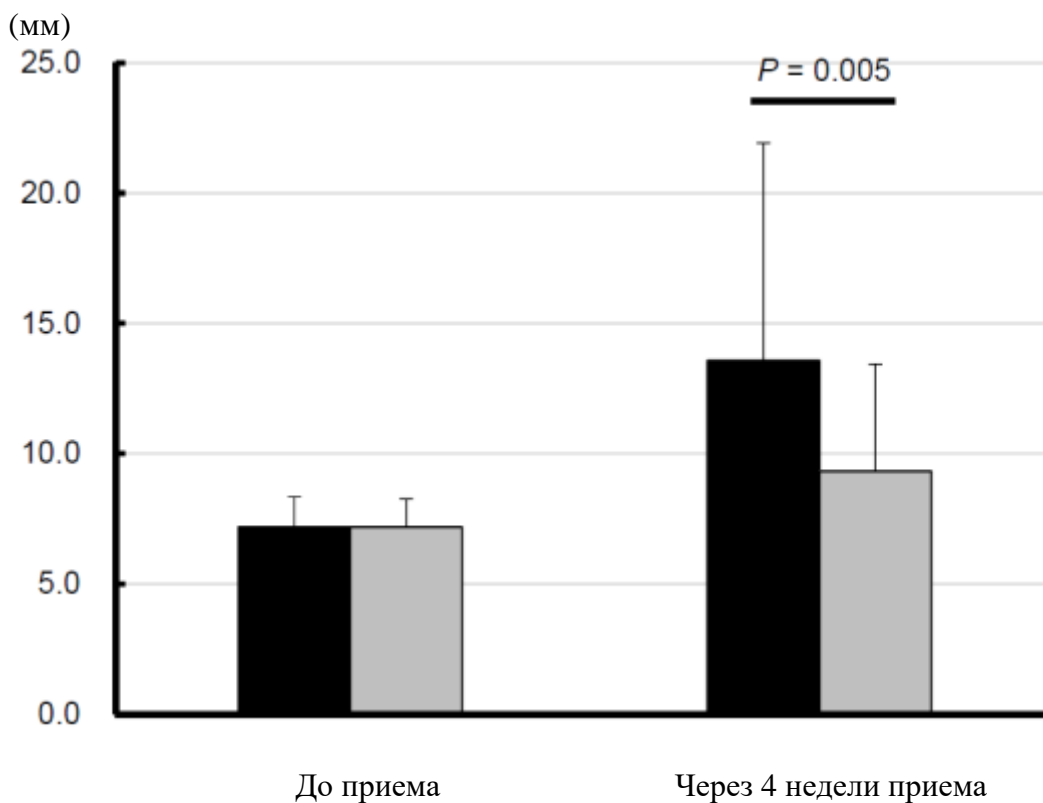


Рисунок 1. Средняя вариабельности объема вырабатываемой слезной жидкости, измеренного с помощью пробы Ширмера (мм/5 мин) в группах МВ и П для обоих глаз перед нагрузкой ВД. Гистограмма отображает среднее значение и СО в группе МВ (черные столбики) и группе П (серые столбики) до приема и через 4 недели применения. Значение слезной жидкости > 10 мм/5 минут находится в пределах нормы. Анализ данных проводился с использованием ковариационного анализа, а изменения оценивались до начала приема.

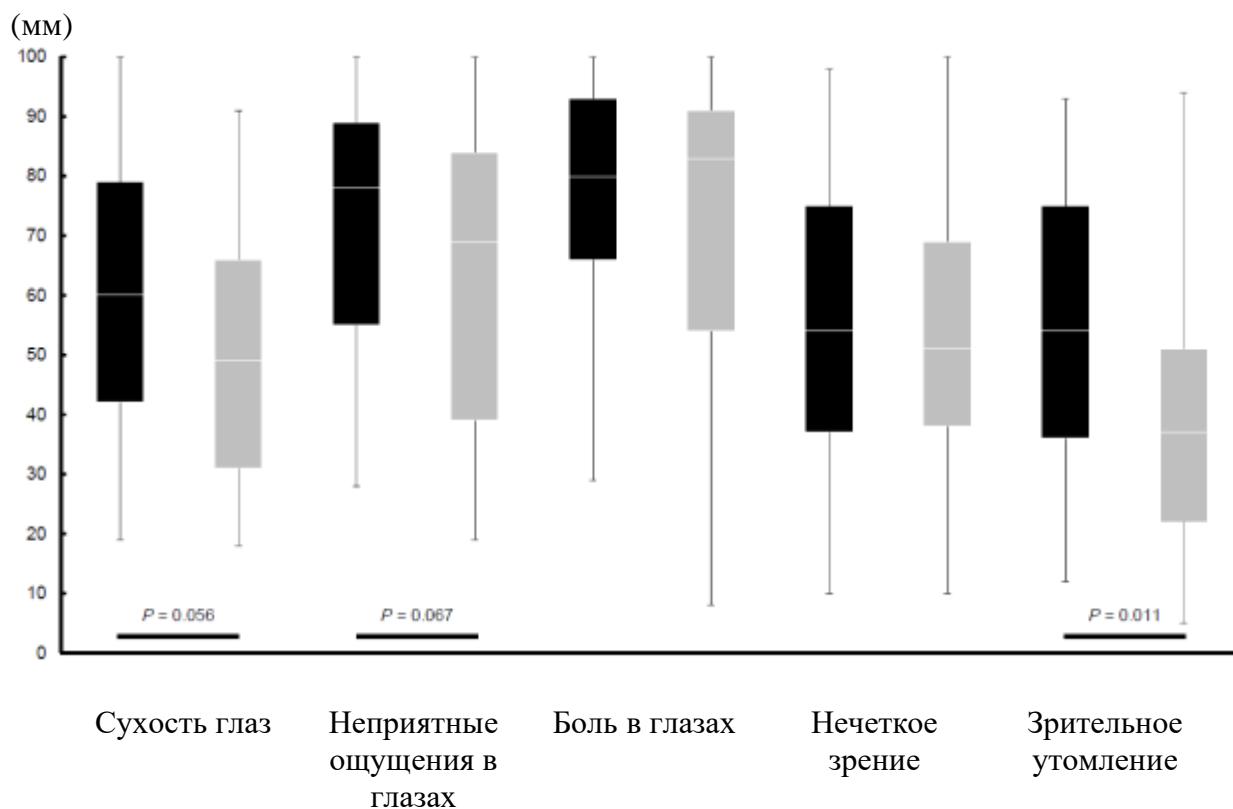


Рисунок 2. Оценки по ВАШ в группах МВ и П в отношении субъективной сухости глаз до нагрузки ВД через 4 недели приема. Представленная в квартилях блочная диаграмма демонстрирует сравнение результатов группы МВ (черный блок) с группой П (серый блок) — более высокий показатель указывает на снижение выраженности симптомов. Анализ данных проводился с использованием U-критерия Манна—Уитни

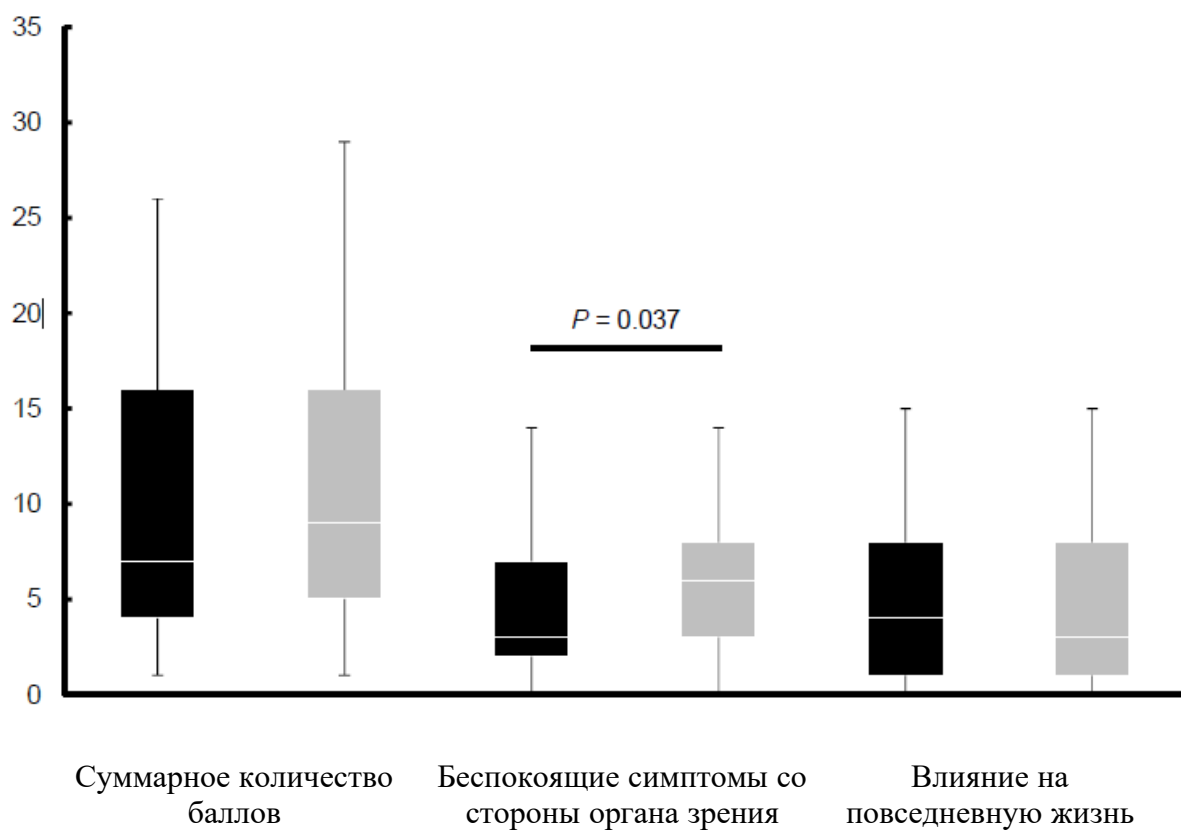


Рисунок 3. Распределение баллов, полученных из опросника DEQS для групп MB и П через 4 недели приема. Представленная в квартилях блочная диаграмма демонстрирует сравнение результатов группы MB (черный блок) с группой П (серый блок) — более низкий уровень указывает на снижение выраженности симптомов. Анализ данных проводился с использованием U-критерия Манна—Уитни.